

Etude clinique et chimique
d'une
Hépto-néphrite apiolique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean SAINT-PAU

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Octobre 1906 à LIMERAY (Indre-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1930

ÉTUDE CLINIQUE ET CHIMIQUE
D'UNE HÉPATO-NÉPHRITE APIOLIQUE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Etude clinique et chimique
d'une
HépatO-néphrite apiolique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean SAINT-PAU

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Octobre 1906 à LIMERAY (Indre-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE
Assesseur M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutiques générales	VALLAS
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (1 ^{er})
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	GATE	GUILLEMINE
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. SAVY, président ; CORDIER, assesseur ;

CHALIER J. et ROCHE agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE,
LE DOCTEUR SAINT-PAU

Nous sommes heureux aujourd'hui de réaliser son plus cher désir, qui était de nous voir embrasser la carrière médicale et continuer ainsi la tradition familiale.

A MA MÈRE

Nous n'oublierons jamais les durs sacrifices qu'elle a bien voulu s'imposer pour nous permettre de longues études.

Que ce modeste travail soit pour elle un faible témoignage de notre tendresse filiale et de notre reconnaissance infinie.

A MES FRÈRES

En gage d'affection fraternelle.

A TOUS LES MIENS

A CEUX QUI M'ONT DONNÉ LEUR AMITIÉ

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse. Nous le prions de croire à notre
respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR TRILLAT, AGRÉGÉ

Il nous a très obligeamment fourni
les documents qui constituent la partie la plus intéressante de notre thèse.
Nous lui en sommes très obligés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIERS

Chef de Clinique médicale

Après nous avoir inspiré notre sujet de thèse, il nous a prodigué son temps sans compter et s'est montré pour nous le conseiller le plus bienveillant et le plus averti. Nous le remercions très sincèrement et l'assurons de notre vive reconnaissance.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE BORDEAUX

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A NOS MAITRES DANS LES HÔPITAUX

ÉTUDE CLINIQUE ET CHIMIQUE D'UNE HÉPATO-NÉPHRITE APIOLIQUE

CHAPITRE PREMIER

Généralités sur l'apiol

(Origine, toxicologie,
propriétés pharmacodynamiques)

Au début de ce chapitre nous croyons utile d'insister sur ce fait que la plupart des recherches ont été pratiquées il y a déjà longtemps et souvent avec des méthodes qui ne paraissent pas posséder une précision suffisante. Il n'y a pas, à notre connaissance, de travaux récents sur l'apiol : cette drogue étant actuellement à peu près abandonnée par les médecins et utilisée à peu près exclusivement dans un but abortif.

I. — ORIGINE.

Joret et Homolle ont retiré de la graine du persil un corps complexe auquel ils ont donné le nom

d'apiol. Leur technique était la suivante : broyage de la graine, extraction par l'alcool à 70° ou 80° jusqu'à épuisement, décoloration par le charbon animal, puis distillation au bain-marie pour retirer les trois-quarts d'alcool. Ils obtenaient ainsi une substance dénommée par eux apiol, se présentant sous la forme d'un liquide oléagineux, non volatil, jaune ambré, de saveur âcre et piquante empêchant son administration par la bouche (si ce n'est sous forme de capsules); dont l'odeur rappelle celle du persil ; insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

L'apiol de Joret et Homolle est un liquide de composition mal définie et contenant une série de substances ; parmi celles-ci un certain nombre ont pu être isolées :

1° L'*apiol cristallisé*, substance chimiquement définie et par conséquent entièrement différente du liquide d'extraction dont on l'a retirée, malgré la synonymie.

2° La *myristicine*, autre substance cristallisable qui diffère de l'apiol par un groupement méthoxyle OCH_3 et dont l'action pharmacodynamique se confond avec celle de l'apiol cristallisé (Rimini et Delitala).

3° Un *terpène* en $\text{C}^{10}\text{H}^{16}$.

4° Une *huile fixe*.

5° Une matière grasse solide, le *beurre de persil*. Dans cette dernière, Van Gerichten a isolé un glucoside : l'apiïne, qu'il est facile de mettre en évidence par le sous-acétate de plomb, qui provoque un précipité jaune, et par le sulfate de protoxyde de fer, qui

donne une coloration rouge sang. Remarquons que la toxicité de ce corps est mal précisée puisque Dupuy, dans son livre sur les glucosides, admet que l'apiïne est inoffensive alors que, au contraire, Brissemoret et Chevalier lui attribuent la propriété de provoquer des hématuries et des diarrhées.

Rappelons enfin cette donnée essentielle que l'on ne trouve pas d'apiol cristallisé dans les graines de persil français. Seules, certaines espèces cultivées en Allemagne en contiennent, comme l'ont montré Gildmeister et Hoffmann ; aussi les produits français délivrés sous le nom d'apiol ne répondent pas au corps chimiquement défini qui seul devrait porter ce nom, mais sont en réalité des apiols liquides, produits complexes et mal définis ne contenant qu'une très minime quantité d'apiol cristallisable.

II. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES.

L'apiol cristallisé dérive d'un phénol tétravalent, le tétraoxybenzène $C^6H^2(OH)^4$, 1, 2, 3, 4, dont l'éther méthylique est l'apionol $C^6H^2(OH)^2(OCH^3)$, qui fournit un dérivé allylique : l'allylapionol $C^6H.C^3H^5(OH)^2.(OCH^3)^2$, dont l'éther méthylénique est l'apiol. Ce corps cristallise en longues aiguilles incolores présentant une faible odeur de persil, solubles dans l'alcool, à peu près insolubles dans l'eau, inactif à la lumière polarisée, dont les solutions sont neutres au tournesol ; il fond à 30° et bout à 294° .

Chauffé avec l'acide sulfurique concentré, il se dissout en donnant une couleur pourpre caractéristique. L'acide azotique l'oxyde à chaud avec formation principalement d'acide oxalique ; les alcalis caustiques en

liqueur aqueuse n'agissent pas sur l'apiol ; en solution alcoolique et par une ébullition très prolongée, ils le changent en un isomère : l'isoapiol, qui est le composé propénylique correspondant, lui aussi insoluble dans l'eau et cristallisant en grandes tables quadratiques fusibles à 56°.

L'apiol était inscrit dans l'ancien Codex ; actuellement, depuis 1920, il en a été supprimé.

III. — TOXICITÉ.

La toxicité de l'apiol est très mal connue, d'une part parce qu'elle n'a pas fait l'objet de travaux très systématiques et d'autre part parce que la substance appelée apiol étant une substance complexe et dont la composition subit des variations importantes, les résultats obtenus par les rares auteurs qui se sont intéressés à la question présentent des contradictions évidentes.

I. — a) L'*ancien Codex* considérait l'apiol comme non toxique et c'est ainsi que, dans leur livre récent, *Pic et Bonnamour* ne mentionnent pas la toxicité de l'apiol, ils se contentent d'indiquer qu'il provoque de l'excitation cérébrale à la dose de 1 gramme et à doses plus fortes une ivresse apiolique semblable à celle du haschich (étourdissements, vertiges, sifflements dans les oreilles, céphalées, titubation). Ces auteurs écrivent expressément « l'apiol a l'avantage d'agir rapidement et d'être sans inconvénients aussi bien du côté du système nerveux que du côté du tube digestif ».

b) D'autres auteurs au contraire attribuent à l'apiol une certaine toxicité, mais ils sont loin de s'entendre sur les faits observés et sur la nature du corps auquel ils attribuent les phénomènes toxiques; force nous est donc d'exposer les différents résultats obtenus.

Patein, Brissemoret et Chevalier, dans leur rapport sur l'apiol (1909), rappellent que « à l'autopsie des animaux morts empoisonnés par les corps contenus dans les essences de persil on constate une forte congestion rénale ; au cours de l'intoxication on observe une diurèse plus ou moins abondante; mais jamais on n'a signalé dans l'urine la présence de la matière colorante du sang ou de l'un de ses dérivés immédiats ». Aussi ces auteurs admettent que les hématuries sont dues à l'apiïne et non à l'apiol cristallisé ou à la myristicine.

Lutz et Oudin, qui ont étudié la toxicologie des différents principes retirés par distillation de l'apiol liquide français, concluent de leurs recherches, particulièrement bien menées, que la toxicité des corps retirés du complexe apiolique est proportionnelle à la volatilité. Il faut pour tuer un kilog de cobaye :

0 cc. 50 d'apiol cristallisé,
0 cc. 90 d'essence de persil,
1 cc. d'apioline,
plus de 2 cc. de myristicine.

D'autre part, les phénomènes observés par ces auteurs ont été :

des troubles nerveux : l'apiol cristallisé donne des spasmes convulsifs et des contractions tétaniformes ; les autres produits donnent au contraire des phénomènes de parésie de collapsus et de coma ;

des troubles circulatoires caractérisés par des congestions viscérales intenses portant principalement sur les poumons, la moelle dorso-lombaire et les vaisseaux de la région génitale.

Ces auteurs, dont le travail est particulièrement intéressant, ne paraissent pas avoir eu l'idée d'étudier la possibilité de lésions rénales ou hépatiques.

Kobert, dans son *Lehrbuch der Intoxikationen* (1906, p. 527), déclare que « l'apiol et l'isoapiol, tout comme la myristicine et l'isomyristicine, agissent sur le foie d'une manière analogue au phosphore, c'est-à-dire en provoquant, ainsi qu'on le voit à l'examen microscopique, une sévère dégénérescence graisseuse ».

Lewin, dans son traité de toxicologie, déclare que « à la dose de 0 gr. 60 à 0 gr. 80 l'apiol et l'isoapiol provoquent chez l'homme un pouls dicrote, de l'arythmie cardiaque, céphalée, ivresse, troubles digestifs, fièvre. De par son action sur les grenouilles l'apiol est identique au safrol ; il provoque chez les animaux à sang chaud l'inflammation de la peau et des muqueuses ».

II. — *Les observations que nous rapportons* montrent que, contrairement à l'assertion de l'ancien Codex et en conformité avec Kobert et Lewin, l'apiol est un corps qui dans certains cas peut provoquer des phénomènes toxiques.

Les doses avec lesquelles on a constaté des intoxications sont les suivantes :

a) Chez un sujet atteint de néphrite (aiguë ou chronique ?) Brissemoret a vu des hématuries avec 60

centigrammes d'apiïne en injection sous-cutanée et donnés en trois jours ; chez une autre malade il a noté des urines foncées après une injection de 10 centigrammes.

b) Dans les trois observations connues d'intoxication sévère par l'apiol, les doses ont été plus considérables : 6 gr. en trois jours dans les observations de Glatard et dans la nôtre ; 18 capsules en deux jours, soit probablement 4 gr. environ, dans un cas de Brénnot ; la mort s'étant produite dans notre observation et celle de Brénnot ; la malade ayant guéri dans l'observation de Glatard ; ce qui montre qu'une même dose de 6 gr. répartie sur le même nombre de jours (trois jours) peut donner lieu à des accidents de gravité différente.

Les manifestations cliniques dans ces intoxications sont intéressantes à rapporter brièvement ici puisqu'elles peuvent permettre de se rendre compte de l'action toxique de l'apiol et vérifient d'ailleurs l'opinion de Kobert, assimilant l'intoxication apiolique à l'intoxication phosphorée (dégénérescence graisseuse du foie). On trouve signalés en effet :

1° Des troubles nerveux caractérisés surtout par des vertiges et des syncopes. L'état des réflexes et de la pupille n'est mentionné dans aucun cas. Notre observation n'est pas utilisable à ce point de vue, car les modifications que nous avons constatées peuvent être liées à l'intoxication urémique (troubles du sommeil, abolition des réflexes, mydriase) ; ainsi se trouve vérifiée l'existence d'une véritable ivresse apiolique.

2° Les phénomènes hémorragipares semblent par-

ticulièrement fréquents : hématurie, épistaxis, gingivorragie ; les métrorragies signalées dans l'observation de Brénot peuvent trouver leur explication non dans une diathèse hémorragique mais dans l'avortement provoqué. Dans notre cas les hémorragies ont été tardives et l'on sait que ces dernières sont banales dans les grandes urémies. Par conséquent la clinique vérifie le fait noté expérimentalement par Kobert, qui a signalé des hémorragies à localisations digestives.

3° L'atteinte hépatique a été constatée dans notre observation et s'est manifestée par de l'ictère. Nous croyons que c'est à cette atteinte hépatique que l'on doit attribuer l'hyperglycémie que nous avons découverte d'une façon fortuite chez notre malade.

4° L'atteinte rénale a été signalée dans nos observations 1, 2, 4, 5, où elle s'est manifestée soit par des hématuries soit par une véritable néphrite avec anurie. Nous insistons tout particulièrement sur l'observation I de Brissemoret, où une intoxication légère par l'apiol a provoqué une diurèse importante. On sait en effet que les médicaments qui, à une certaine dose bloquent le rein, provoquent souvent, au contraire, à doses plus faibles, des polyuries : l'exemple le plus typique en est fourni en particulier par le cyanure de mercure.

5° Nos observations ne permettent pas d'étudier le rôle emménagogue de l'apiol. Quant à son rôle abortif il paraît bien inconstant puisque dans l'observation de Glatard la grossesse a continué, alors que dans celle de Brénot et dans la nôtre s'est produit un

avortement. Il semble en réalité que l'avortement se produit lorsque l'apiol donne une intoxication sévère, ce qui ne permet pas d'attribuer à ce corps un rôle abortif spécifique.

6° La malade a présenté une éruption urticarienne dans le cas de Glatard, érythémateuse dans le nôtre.

De ces différentes observations on peut conclure que l'apiol est un corps qui retentit sur le système nerveux (ivresse apiolique), sur le foie (ictère), sur le rein (hématurie, polyurie ou anurie), sur la crase sanguine (phénomènes hémorragiques), sur la peau (érythème). Enfin il semble exister une hyperglycémie apiolique qui nous paraît d'origine hépatique.

IV. — PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES.

Lorsque on parcourt les rares publications qui sont consacrées aux propriétés pharmacodynamiques de l'apiol, on est immédiatement frappé par les contradictions qu'elles présentent ; aussi croyons-nous nécessaire pour la clarté de l'exposition d'indiquer les opinions contraires recueillies dans la bibliographie.

D'après Kobert, l'apiol et l'isoapiol provoquent, comme la myristicine et l'isomyristicine, des hémorragies du tractus digestif, même introduits par voie sous-cutanée et, au contraire de la thuyone, ils donnent lieu à des phénomènes nerveux d'ordre dépressif. En somme, Kobert insiste sur les propriétés dépressives et hémorragipares.

Dans le *Dictionnaire Dechambre* on trouve les notions suivantes sur les propriétés de l'apiol : « à la dose de 1 gr. il détermine une excitation cérébrale

légère rappelant celle produite par le café, sans produire ni soif ni maux d'estomac ni vomissements ni coliques ni diarrhées ; à la dose de 2 à 4 gr., phénomènes d'ivresse véritable : éblouissements, titubation, vertiges, sifflements d'oreille, céphalalgie frontale gravative. Ces propriétés ont fait employer l'apiol pour combattre les fièvres intermittentes. Employé avec succès contre l'aménorrhée et la dysménorrhée ; lorsque la cause de l'aménorrhée provient d'un défaut de stimulus nerveux général ou localisé à l'appareil génito-utérin, d'une perversion de la vitalité de cet appareil et de la sensibilité ovarienne, les excitants conviennent ; dans ces cas très nombreux l'apiol présente une supériorité sur tous les autres ». Nous tenons à faire remarquer que l'apiol dont parle le dictionnaire Dechambre répond à l'apiol de Joret et Homolle, dont la composition chimique reste imprécise. En somme, Dechambre insiste sur les phénomènes d'excitation et d'ivresse, et il admet un rôle emménagogue par action nerveuse.

Manquat, dans son *Traité de thérapeutique* (1913, tome III), indique que, « à la dose de 1 gr. l'apiol détermine une légère intoxication cérébrale ; aux doses de 2 à 4 gr., il produit une véritable ivresse que l'on compare tantôt à l'ivresse quinique, tantôt à celle du haschich. Elle se traduit par des étourdissements, des vertiges, des sifflements d'oreille, une céphalalgie frontale gravative, de la titubation. L'apiol est un excitant moteur. Les propriétés emménagogues de l'apiol sont incontestables ; elles ont été reconnues par la plupart des auteurs (Bouchardat, Marotte, Sire-

dey, Bouchut, etc.). Elles sont utilisables dans la dysménorrhée quand celle-ci doit être traitée. L'apiol se serait encore montré efficace contre les fièvres intermittentes de moyenne intensité. On l'a dit aphrodisiaque ». En somme, Manquat insiste sur les phénomènes nerveux d'excitation avec ivresse, les propriétés emménagogues, le pouvoir antithermique et le rôle aphrodisiaque.

Pouchet (*Précis de Pharmacologie*, p. 459) parle seulement du rôle emménagogue et dit que « l'apiol agit en imprimant à l'économie, par l'intermédiaire du système nerveux, une stimulation générale qui provoque le rétablissement du flux menstruel ».

Richaud, dans son *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie*, dit que « l'apiol fait partie des emménagogues directs, c'est-à-dire ceux qui agissent plus ou moins directement sur l'organe qui est le siège de la fonction menstruelle et qui réalisent au niveau de cet organe les conditions mécaniques ou physiologiques les mieux adaptées à la production du flux menstruel ».

D'après *Laborde* (cité par Pic et Bonnamour), l'apiol agit sur le centre génito-spinal de la moelle et produit des phénomènes de vasodilatation en même temps qu'une excitation de la contractilité des fibres musculaires lisses des organes génitaux, spécialement de l'utérus. Chez le mâle il provoque des phénomènes correspondants : congestion pénienne et érection persistante ainsi qu'une excitation génésique.

En conclusion il est impossible de se faire une idée nette des propriétés pharmacodynamiques de l'apiol : en ce qui concerne l'influence sur le système nerveux

Kobert admet un rôle dépresseur et tous les autres auteurs un rôle d'excitation se manifestant surtout sous la forme de vertiges. La plupart des auteurs admettent un rôle emménagogue et nous ne voulons pas nous attarder en insistant sur le caractère fantaisiste des explications proposées pour expliquer ce rôle. Lewin admet que l'apiol donne la fièvre alors que d'autres pensent qu'il est un fébrifuge ; Manquat déclare qu'il est peut-être un aphrodisiaque ; Lewin indique l'existence de troubles cardiaques (pouls dicrote et arythmie) et Kobert l'existence d'hémorragies intestinales. Enfin aucun de ces auteurs ne signale l'emploi de l'apiol dans un but abortif qui est pourtant banal.

CHAPITRE II

Etude clinique de l'intoxication par l'apiol

Nous rapportons huit observations d'intoxication par l'apiol dont sept ont été trouvées dans la littérature et dont la huitième a été observée dans le service de M. le Docteur Trillat, que nous remercions de son obligeance. Malgré le nombre réduit de ces observations on est frappé par les aspects cliniques assez variables qu'elles ont présentés et nous croyons intéressant de distinguer les formes suivantes : d'une part il existe des *formes bénignes* : formes hématuriques (Brissemoret) et forme ictérique avec éruption urticarienne (Glatard) ; d'autre part il existe des *formes malignes* qui évoluent sous le masque d'une hépatonéphrite avec une note rénale ou hépatique prédominante selon les cas (Brénot, obs. personnelle). Mais si ces observations présentent des aspects variables, il ne faut pas oublier que, malgré tout, elles possèdent des traits qui leur sont communs et qui sont représentés par des *sympômes nerveux passagers*

répondant au début de l'intoxication (ivresse apiolique), par des *manifestations hémorragipares* à localisations diverses, et dès que l'évolution sera tant soit peu sévère, des manifestations cliniques en rapport avec l'*atteinte simultanée du foie et des reins* : l'intoxication par l'apiol est avant tout une hépatonéphrite.

1. — Formes bénignes

a) FORMES HÉMATURIQUES

OBSERVATIONS I et II

(BRISSEMORET, *Presse médicale*,
Société de thérapeutique, 27 juin 1906.)

Hématurie provoquée par l'apiïne
(10 et 20 centigrammes), dont un cas avec polyurie.

OBSERVATION I. — « M. Brissemoret soumet à l'appréciation de la Société un malade atteint de néphrite, à qui fut administré par erreur, pendant trois jours, le mélange suivant :

Carbonate de lithine..... 7 centigr.

Apiïne 20 centigr.

L'apiïne est un corps qu'on trouve dans plusieurs plantes de la famille des ombellifères, notamment dans le persil : au point de vue chimique, c'est un glucoside de l'apigénine.

L'apiïne délivrée contenait le glucoside de la methoxyapigénine qui l'accompagne dans le persil. Sous l'influence de cette médication insoupçonnée, le volume d'urine *augmenta*, et de 700 à 800 cc. habituellement émis par le malade, il atteignit, le deuxième jour, 1.800 cc. ; le troisième jour survint de l'hématurie qui fit cesser l'administration du médicament. »

OBS. II. — « Un autre malade, auquel 10 centigrammes du mélange précédent furent donnés, par erreur également, en injection sous-cutanée, émit des urines très colorées ; il n'a pas été établi si la coloration était due à une hématurie ou à la présence d'un dérivé du médicament.

Ces deux faits sont intéressants à noter, parce que, depuis longtemps des accidents d'hématurie avaient été signalés après l'ingestion de fleurs de genêt à balai. Or, celles-ci contiennent une matière colorante très voisine de l'apiïne, la scoparine, qui est probablement le dérivé méthoxylé d'un glucoside de l'apigénine et qu'on a vanté autrefois comme diurétique à la dose de 20 centigrammes.

Des oxyflavines de la même série que les matières colorantes précédentes ont été isolées de différentes plantes douées, à titres divers, de propriétés diurétiques. »

OBSERVATIONS III et IV

(CHEVALIER, *Bull. gén. de Thérap.*, 1909, t. 158, p. 101.)

Hématuries

Cet auteur se contente d'écrire : « Ce sont également des hématuries qui furent constatées le mois dernier dans deux cas à la suite d'ingestion pendant trois jours consécutifs de trois capsules d'apiol de 20 centigrammes. »

OBSERVATION V

(LAUMONIER, *Bull. gén. de Thérap.*, 1909, t. 158, p. 103.)

Diarrhée et Hématurie

Discussion de la communication de Chevalier.

« Une dame dysménorrhéique a l'habitude de prendre, sur les conseils de son médecin, deux ou trois capsules d'apiol quelques jours avant l'époque des règles. Or, dernièrement, à la suite de l'injection de deux capsules d'apiol (ou de soi-

disant apiol), cette dame a eu de la diarrhée et de l'hématurie qui l'a beaucoup effrayée, car on n'en voyait pas alors la cause. »

b) FORME ICTÉRIQUE AVEC ÉRUPTION URTICARIENNE

Dans cette forme, dont nous possédons une observation due à Glatard, il s'agit d'une malade qui, dans un but abortif, ingère 6 grammes d'apiol en trois jours. Après une courte phase d'ivresse, elle présente un ictère avec gros foie, en même temps que se développe une violente éruption urticarienne ; le tout guérit rapidement et la grossesse suit son cours.

(GLATARD, *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, septembre 1910, article 22995.)

Intoxication par l'apiol (trente capsules en trois jours, soit 6 grammes). Vertiges, vomissements, urticaire généralisée, diarrhée, subictère avec gros foie et oligurie sans albuminurie, guérison, continuation de la grossesse.

« Malgré l'énorme usage que l'on fait de l'apiol, on ne cite guère d'intoxication par cette substance. M. le Docteur Glatard (d'Oran) en rapporte, dans le *Bulletin médical de l'Algérie*, un exemple bon à connaître :

Une femme, âgée de 28 ans, bien constituée, sans tares pathologiques, et déjà mère de deux enfants, est ordinairement bien réglée.

Un retard de deux mois et demi lui fait craindre une grossesse nouvelle, et, dans le but de ne pas accroître sa famille, elle se décide à se faire avorter.

Sur les conseils d'une voisine, elle absorbe, d'un seul coup, le 27 mars, au repas du soir, dix capsules d'apiol. Le 28, au matin, elle en prend dix autres. Enfin, ne voyant

rien venir, elle absorbe, le lendemain soir, le restant de sa provision, soit dix capsules. En tout, c'est, en quarante-huit heures, la dose énorme de 6 grammes.

Elle n'avait rien éprouvé jusque-là, mais peu après avoir absorbé la troisième dose, elle est prise d'un vertige violent qui l'oblige à s'allonger ; ce vertige s'accompagne bientôt de nausées et de vomissements. Elle est très malade toute la nuit. Le lendemain matin, elle constate qu'elle est abominablement rouge et enflée. Le vertige et les vomissements persistent, accompagnés de diarrhée.

A ce moment apparaît sur le corps une éruption généralisée. C'est le surlendemain du début des accidents que M. Glatard est appelé auprès de la malade. Il trouve une éruption urticarienne violente, étendue en larges placards. Cette éruption couvre toute la face, qui est vultueuse et bouffie, le cou, la face antérieure du tronc, l'abdomen, la face interne des cuisses et des jambes, la face interne et la face antérieure du bras. L'éruption est minime du côté de l'extension. Cette éruption est très prurigineuse (1).

Il existe du subictère ; le foie est gros et sensible ; les urines sont rouges et colorées, sans albumine.

Du côté des organes génitaux, on constate un gros œdème de la vulve, mais, fait à noter, il ne s'est absolument rien produit du côté de l'utérus !

Les suites ont été bénignes ; sous l'influence du régime lacté et d'une médication diurétique, tous les symptômes ont graduellement disparu en quelques jours. La grossesse a continué à évoluer.

On peut conclure de cette observation que l'apiol est un piteux emménagogue... Combien vaudrait mieux la queue de persil intra-utérine des matrones de notre pays ! »

(1) « Les auteurs ne signalent, à propos de l'intoxication par l'apiol, qu'une sorte d'ivresse avec vertige, se manifestant aux doses de 2 à 4 grammes. Ils ne parlent pas d'une éruption. »

2. — Formes malignes à type d'hépatonéphrite

Dans les observations qui rentrent dans ce cadre (Brénot et observation personnelle), l'allure générale a été celle d'une hépatonéphrite avec son ictère, ses déterminations rénales, ses hémorragies.

OBSERVATION VII.

(BRÉNOT, *Presse médicale*, 10 janvier 1920
(*La Bourgogne médicale*, tome XXIII, n° 3, 15 août 1919.)

Intoxication mortelle par l'apiol (dix-huit capsules en deux jours). Avortement, diarrhée, phénomènes hémorragiques précoces et persistants (métrorragie, épistaxis, gingivorragies), ictère au cinquième jour, anurie avec albuminurie, urémie à type comateux avec incontinence des matières, évolution mortelle en treize jours.

Brénot rapporte l'observation d'une jeune fille de 25 ans, n'ayant comme antécédent notable qu'une diphtérie à l'âge de 9 ans et qui, ayant un retard de règles de six semaines à deux mois, obtint, sans ordonnance, dix-huit capsules d'apiol d'un pharmacien d'un chef-lieu de canton. Le pharmacien avait recommandé à sa cliente de prendre quatre capsules par jour : la cliente prit les dix-huit capsules d'un seul coup, le même jour, afin de ne pas manquer son coup.

Dès le lendemain, elle fut prise de métrorragies et, deux jours après, fut atteinte d'une syncope, puis apparurent une diarrhée profuse et des hémorragies multiples (épistaxis, hémorragies gingivales, etc.) ; au quatrième jour apparaissait de l'ictère. Au cinquième jour, Brénot, appelé, trouvait la malade prostrée avec un ictère intense, avec des pertes contenant des débris d'odeur infecte. Pas de fièvre. Le lendemain, curetage et désinfection locale avec suites normales. Mais, dans les jours suivants, Brénot ne put qu'assister à l'évolution de phénomènes urémiques : les urines tombèrent de 40 à 50 grammes par jour, avec albuminurie

massive ; les hémorragies viscérales se multiplièrent ; la somnolence, puis la torpeur suivie de coma, la diarrhée, l'incontinence des matières, les vomissements, tout ce tableau se déroule avec une rapidité telle que la malade succombait à cette profonde intoxication treize jours après l'absorption du médicament. L'enquête permit d'éliminer l'hypothèse de tout autre intoxication (sublimé ou phosphore, par exemple). Mais aucune autre recherche hématologique ou bactériologique n'est mentionnée.

Brénot, qui a observé, depuis lors, un autre cas d'intoxication moins grave par l'apiol, conclut qu'il ne faut pas considérer ce médicament comme dépourvu de toxicité et qu'il convient d'être très réservé dans son emploi.

OBSERVATION VIII

(personnelle, due à l'obligeance du Docteur TRILLAT)

Intoxication par l'apiol (trente capsules en trois jours, soit 6 grammes). Vertiges, vomissements, diarrhée, éruption, avortement, ictère intense disparu en quarante-huit heures, anurie avec azotémie progressive, mydriase, abolition des réflexes tendineux, signe de Chvostek passager, puis gingivorragies rebelles avec gangrène de la bouche et hyperglycémie.

La malade est une femme de 24 ans, sans antécédents pathologiques.

Dans un but abortif, elle a absorbé, le 4 août, dix capsules d'apiol ; le 5 août, dix autres capsules ; le 6 août, dix autres capsules, soit, en trois jours, 6 grammes d'apiol. Elle aurait présenté, à ce moment, des vertiges, des vomissements, de la diarrhée et une éruption généralisée à tout le corps, qui, d'après sa description, paraît avoir été formée par des plaques érythémateuses non prurigineuses : elles avaient entièrement disparu le jour de l'entrée. De plus, la malade a eu des pertes sanglantes qui ont vraisemblablement correspondu à une fausse-couche, étant donné l'état du col à son entrée.

I. — *Phase ictérique avec anurie et azotémie* (13 au 20 août)

Le 13 août, la malade ressent de violentes douleurs lombaires droites, elle vomit, présente de la diarrhée et sa température s'élève à 40°. Elle est hospitalisée le 14 août avec un ictère intense dont elle est incapable de préciser le début. A ce moment, on note un col ramolli ; la température est de 40° ; le pouls à 140 ; il n'existe aucun autre signe anormal par ailleurs et c'est le 18 août seulement que l'on s'aperçoit que la malade est anurique. A cette date, on note la disparition de l'ictère ; la température est de 37°2, 37°5 ; TA=7, la Mn étant imprenable ; légère diarrhée ; pas de vomissements, pas de céphalées, pas d'œdème. Etat général excellent avec un pouls à 90. Les réflexes tendineux ne sont pas étudiés ; pas de modifications pupillaires, pas d'insomnie ; du 18 au 20 août, la diarrhée disparaît, mais on note des vomissements rares et verdâtres, peu fréquents. On recueille, par sondage, des urines noirâtres et fétides (10 cc.), contenant 5 grammes d'albumine avec très peu de cylindres et de nombreux polynucléaires altérés ; l'examen bactériologique n'a pas été pratiqué ; elles contiennent, le 20 août, 4 gr. 5 d'urée pour 100. Azotémie le 18 août : 3 gr. 18. Le 19 août, on pratique, pour déclencher la diurèse, une injection intraveineuse de 100 cc. de sérum glucosé hypertonique, d'ailleurs sans résultat. Bref anurie, sans signes d'urémie, avec des vomissements et hypotension extrême, le tout ayant succédé à un ictère passager et ceci du 13 au 20 août.

II. — *Intervention* (20 août)

Le 20 août, on décide une intervention (Docteurs Trillat et Michon). Anesthésie au Kélène-Schleich ; découverte du rein droit : il est énorme, congestif, avec de petites suffusions hémorragiques ; décapsulation très facile ; pas d'adhérence de la capsule, que l'on résèque jusqu'au hile ; le rein gauche est plus gros encore que le rein droit et sa longueur est de 14 centimètres ; la décapsulation est très facile et se fait totalement avec le doigt. Pas de choc ; durée de l'opération : 40 minutes.

III. — Phase de grande urémie à symptômes anormaux

(20 août - 8 septembre)

Disons, pour ne plus y revenir, que, au cours du reste de l'évolution :

1° La malade n'a jamais présenté de troubles respiratoires et à aucun moment nous n'avons pu constater de Cheyne Stokes ou de Kussmaul ;

2° Il a existé une hypotension constante, la Mx étant de 10, alors que la Mn a présenté quelques variations peut-être plus apparentes que réelles ; en effet, à cause de sa faible valeur, elle était particulièrement difficile à prendre et nous l'avons vu osciller entre 4 et 6. Il n'y a jamais eu de tachycardie, la malade ayant un pouls qui se maintenait entre 70 et 80. L'auscultation du cœur a toujours été négative : pas de frottement, pas de souffles, malgré l'anémie ; pas de galop ;

3° A partir du 23 août, la malade a recommencé à vomir : vomissements purement alimentaires, peu abondants, avec un état nauséux permanent ; cependant la malade arrivait à garder une petite quantité d'aliments : soit environ une centaine de cc. de liquide : lait, eau sucrée, jus de raisin. La malade était anorexique ; à aucun moment nous n'avons constaté d'acétone dans les urines ;

4° Très rapidement, vers le deuxième ou troisième jour après son opération, sont apparus des troubles du sommeil : insomnie nocturne, somnolence diurne, peu marquée, mais absence complète de troubles psychiques durant toute cette période ;

5° Nous avons assisté à une fonte rapide des masses musculaires, surtout nette aux membres inférieurs, mais que l'on retrouvait facilement aux membre supérieurs : il nous a été naturellement impossible de préciser exactement le début de cette amyotrophie généralisée, mais elle est devenue frappante environ une semaine après l'opération ; il n'y avait aucun signe clinique de polynévrite : la pression

des masses musculaires n'était pas douloureuse et, malgré l'émaciation, la malade n'était pas parésiée.

En même temps que cette atrophie, les réflexes tendineux se sont rapidement abolis. Le 22 août, ceux des membres supérieurs étaient nets. Le réflexe achilléen paraissait aboli ; mais à cause de l'opération, on ne pouvait pas le rechercher avec toute la rigueur suffisante ; le réflexe rotulien était particulièrement difficile à obtenir, le droit étant plus marqué que le gauche ; progressivement, la réflexité tendineuse s'est abolie, les réflexes pouvant être trouvés certains jours, puis disparaissant définitivement jusqu'à la mort. L'aréflexie rotulienne s'est accompagnée d'une hypotonie du tendon rotulien, que nous avons trouvée dès le 23 août et qui, elle, n'a subi aucune variation.

Tous les réflexes cutanés étaient abolis et ceci dès le premier examen.

Enfin, au cours de cette période se sont succédés les symptômes suivants, qui se sont surajoutés à ceux que nous venons de décrire :

Une *mydriase* particulièrement intense du 24 au 30 août environ. Cette mydriase a persisté ensuite, quoique atténuée. A aucun moment il n'y a eu du myosis. Les pupilles réagissaient à la lumière et à l'accommodation, mais leur contraction était paresseuse et peu soutenue. Enfin, il est à noter que pendant cette période de mydriase, l'état général de la malade était particulièrement inquiétant ;

Vers le 31 août, des *gingivorragies* se sont produites ; elles ont d'abord été discrètes, puis de plus en plus abondantes, au point que la malade gardait sans cesse un mouchoir sur la bouche et ne se plaignait que de cet unique symptôme, car, à cette époque, l'état général paraissait amélioré et les troubles digestifs avaient subi une régression importante, et ceci à tel point que, favorablement impressionnés par la diurèse et l'amélioration des autres symptômes, nous commençons à espérer la guérison. A cette époque, un examen du sang a montré que le temps de saignement au lobule de l'oreille était de trois minutes ; la coagu-

lation se faisait en quinze minutes ; elle revêtait le type de la coagulation plasmatique ; la sédimentation sanguine était très accélérée ;

Du 1^{er} au 6 septembre inclus, la malade a présenté un *signe de Chvostek* typique, qui était plus marqué du côté droit que du côté gauche ; le 1^{er} et le 2 septembre, ce signe était très net, puis il a perdu rapidement sa netteté pour disparaître définitivement le 7 septembre (nous verrons qu'il réapparut brusquement le jour de la mort) ; les deux derniers jours il n'existait que du côté droit et le dernier jour la recherche du phénomène du facial provoquait simplement une contraction de la lèvre supérieure. Il n'existait aucun autre signe de tétanie ; la pose d'un lien sur le bras provoquait bien une sensation de crampe, mais les réflexes tendineux du membre supérieur correspondant restaient abolis et la main ne présentait aucune attitude spéciale ; il est à noter, d'ailleurs, que la malade se plaignait toujours de crampes lorsque le lien constricteur était un peu trop serré à chaque prise de sang. Enfin, la veille du jour où nous avons trouvé du Chvostek, une prise de sang avait montré de l'acidose ($RA = 42.9$) ; le jour même où nous l'avons constaté, (et après l'avoir constaté) nous avons pratiqué une injection de sérum bicarbonaté qui a provoqué une alcalose à 72,9 et ceci sans influencer en quoi que ce soit le phénomène du facial, qui n'a pas été modifié après l'injection de bicarbonate.

Enfin, après sa première transfusion, la malade a présenté, pendant quatre jours, une *éruption* discrète aux membres inférieurs constituée par des placards rouges non surélevés, non prurigineux et qui ont disparu sans laisser de traces ; nous ne l'avons pas constatée après les autres transfusions (érythème apiolique ou lié à la transfusion ?).

IV. — *Gangrène buccale. Hypothermie*

(8 au 19 septembre)

Cette dernière période a duré du 8 septembre environ jusqu'au 19, jour de la mort. Elle a été caractérisée essen-

tiellement par la disparition des gingivorragies, mais par l'évolution d'un sphacèle buccal qui paraît avoir donné le coup de grâce à une malade épuisée par une longue intoxication. En même temps que se développaient ces lésions gangréneuses, les gingivorragies ont entièrement disparu ; il s'agissait d'un sphacèle abominablement fétide occupant les joues et le plancher de la bouche et intéressant toute la muqueuse.

De plus, la TA a baissé à 9/4, la Mn devenant finalement non mesurable ; le pouls s'accélérait à 100, l'état général devenait de plus en plus grave : insomnie avec délire nocturne, somnolence diurne ; hypothermie telle que le jour de la mort la température était de 35°2 ; alimentation impossible du fait des lésions buccales plutôt que de l'intolérance gastrique, qui ne paraît pas avoir augmenté ; incontinence des urines empêchant de mesurer la diurèse ; diarrhée intermittente, sanglante et peu abondante.

Les deux derniers jours, l'état de la malade était encore plus grave et le jour de sa mort, nous avons constaté la réapparition du signe de Chvostek, qui n'existait pas la veille, les réflexes tendineux étant toujours abolis et l'émaciation ayant atteint un degré véritablement effrayant. La malade n'a pas présenté, à cette époque, de secousses myocloniques.

L'autopsie médicolégale a été pratiquée par le Professeur Etienne Martin. Malheureusement, les organes abdominaux étaient dans un état de putréfaction relativement avancé et tout examen histologique était rendu impossible de ce fait.

Abdomen : pas de péritonite ; utérus d'apparence entièrement normal et rien ne permet d'affirmer qu'il y a eu grossesse ou avortement. Le foie, la rate sont de volume normal. Les reins sont volumineux, adhérents, avec un parenchyme décoloré ; le droit pèse 160 grammes et le gauche 170 grammes.

Le cœur, les poumons et le cerveau sont macroscopiquement normaux.

Données de Laboratoire

Date	Diurèse	Traitement	Urée	R.A.	Signes cliniques
I. 18 Août...	10	1 ^{re} prise de sang.	3.18		
19 — ...	8	100 sér. gluc.			
II. 20 — ...	8	Décapsulation.			
III. 21 — ...	54	2 ^e prise de sang.	4.48	27.5	Du 21 au 29, température au voisinage de 37° 2.
22 — ...	120	Sér. bi-carbonaté 500 cc. intra-veineux.			
23 — ...	135	—			
24 — ...	145	—			Mydriase intense.
25 — ...	220	3 ^e prise de sang.	5.63	56.5	—
26 — ...	180	1 ^{re} transfus. 280 cc.			—
27 — ...	260				—
28 — ...	305				—
29 — ...	420				—
30 — ...	550	2 ^e transfus. 200 cc. et 4 ^e prise de sang.	6.78	42.9	Id. - Du 30 Août au 30 Sept. température autour de 36° 5.
31 — ...	800				Début des gingivorragies.
1 ^{er} Sept ..	750	Sérum bicarbonaté 500 cc.			Chvostek bilatéral
2 — ..	1.650				—
3 — ..	1.600	3 ^e transfus. 150 cc. et 5 ^e prise de sang.	7.29	72.9	—
4 — ..	1.800				— droit.
5 — ..	2.000				— droit.
6 — ..	1.400	4 ^e transfusion.			Id. - ébauché. Du 6 au 10 Sept. température à 37°
7 — ..	1.400				Chv. négatif.
8 — ..	1.600				
IV. 9 — ..	Incontinence				Légère diarrhée.
10 — ..	—				
11 — ..	—				Hypothermie progressive.
12 — ..	—	6 ^e prise de sang.	7.04	53.6	Glycémie 2.40.
13 — ..	600 cc. env.				
14 — ..	Incontinence				
15 — ..	—				Temp. à 36° 5.
16 — ..	—				
17 — ..	—				Température à 36°.
18 — ..	—				Temp à 35° 5
19 — ..	—	PL 1 heure avant la mort.	8.06		Mort Chvostek à nouveau positif

Enfin, nous exposons dans le tableau suivant les résultats de nos dosages (V. G. = volume globulaire).

1° DOSAGES SANGUINS

	Urée	R. A.	V. G.	Cl. plasma	Cl. globul.	Indoxylémie
1 ^{re} ...	3,18	»	»	»	»	»
2 ^e	4,48	27,5	202	3,153	1.784	++++
3 ^e	5,63	56,5	176	2.742	2.664	+++
4 ^e	6,78	42,9	180	2.698	1.761	++
5 ^e	7,29	72,9	176	?	?	+
6 ^e	7,04	53,6	1100	2.485	1.231	++++
P. L...	8.06	45,8		3.621		++

2° DOSAGES VISCÉRAUX

Cl 0/00 de substance fraîche :

Substance grise	Cl.....	1,60 (normale 1,50)
Biceps	Cl.....	0,78 (normale 0,63)
Foie	Cl.....	0,83 (normale 1,24)

CHAPITRE III

Etude de quelques points particuliers de notre observation

L'observation que nous rapportons présente certaines particularités d'ordre clinique et d'ordre biochimique dignes d'être soulignées. Nous insisterons tout particulièrement sur :

A. — LES SYMPTÔMES NERVEUX.

B. — L'ÉVOLUTION DU CL. SANGUIN ET TISSULAIRE
CELLE DE L'INDOXYLÉMIE ET CELLE DE L'URÉE.

C. — LE TRAITEMENT INSTITUÉ.

A. Les symptômes nerveux

1° Nous n'insisterons pas sur les *troubles du sommeil* : insomnie nocturne s'opposant à la somnolence diurne ; ni sur leur association au cours du coma à un certain *état confusionnel* avec délire tranquille :

ce sont là des signes banaux, encore que leur évolution capricieuse et intermittente s'oppose à celle progressive de l'azotémie.

2° De même notre malade a présenté une *courbe thermique* caractérisée par une phase hyperthermique suivie d'une période d'hypothermie à $36^{\circ}5$, puis d'une phase apyrétique passagère s'achevant dans une hypothermie aboutissant par une courbe en lysis à une température de $35^{\circ}5$. Faut-il admettre avec Lemierre le rôle de l'azotémie ? Faut-il incriminer avec Delore l'acidose ? Notre observation ne nous permet pas de trancher nettement ce point encore discuté. Toutefois, avec une RA abaissée, nous voyons la température être : le 20 août de 37° (RA = 27,5) et le 19 septembre de $35^{\circ}2$ (RA = 45,8), alors que le 4 septembre, avec une RA élevée de 72,9, la température est de $36^{\circ}5$. Par contre les variations de la température ont suivi un peu plus fidèlement celles de l'urée, en ce sens que la période d'hypothermie la plus importante a coïncidé avec celle de l'azotémie la plus marquée, et on sait que expérimentalement ce corps a un pouvoir hypothermisant des plus nets. Notre observation est donc plutôt favorable à la théorie soutenue par Lemierre.

3° La *réflectivité tendineuse* des membres supérieurs et inférieurs, soigneusement examinée chaque jour, s'est abolie progressivement, avec cette particularité que les réflexes des membres supérieurs ont toujours été plus nets que les réflexes rotuliens (le seul qui pouvait être utilement recherché chez cette opérée de la région lombaire) et qu'ils ont été les derniers à

disparaître. Cette réflectivité diminuée, puis abolie, s'est accompagnée dès le début d'une hypotonie remarquable des tendons rotuliens. De plus il existait une fonte musculaire extraordinairement marquée à marche rapide et généralisée à toute la musculature. Cependant, malgré son émaciation, la malade n'était même pas parétique et la pression des masses musculaires n'était pas douloureuse. Il semble donc qu'il y a eu une atteinte précoce du neurone périphérique et peut-être pourrait-on parler d'une polynévrite apiolique ? Nous croyons qu'il serait intéressant de vérifier expérimentalement la possibilité d'une telle lésion.

4° Enfin il existait une *mydriase* intense coexistant avec une réflectivité paresseuse et mal soutenue, mais conservée à la lumière et à l'accommodation. Cette mydriase paradoxale chez cette grande azotémique eut une marche sensiblement parallèle à celle des autres signes urémiques : l'intensité de la dilatation pupillaire fut l'exact reflet de la gravité des symptômes cliniques.

Elle est évidemment bien difficile à interpréter :

Faut-il incriminer une action mydriatique de l'apiol ? Elle n'est pas signalée par les auteurs ; de plus la mydriase est apparue tardivement, alors que, d'origine apiolique, elle aurait dû être précoce ; enfin, répétons-le, elle a évolué parallèlement à l'urémie. Personnellement nous sommes enclins à en faire une mydriase urémique (avec tout ce qu'a de vague un tel qualificatif), malgré la notion clinique du myosis urémique. Il y aurait lieu, en effet, de reprendre entièrement, à l'aide d'une classification clinique plus

saine des états urémiques, l'étude des réactions pupillaires à l'insuffisance rénale. Thiers, à l'occasion de sa thèse, a analysé l'état des pupilles au cours des urémies convulsives, et il remarque : « pour Wilks et Goodfellow les pupilles, d'abord contractées, se dilatent ensuite au cours de la crise convulsive... Sur vingt-quatre observations où l'état pupillaire est nettement précisé, on trouve dans onze cas du myosis ; mais dans huit cas de la mydriase pure, dans deux cas de la mydriase associée à l'aréflexie pupillaire, dans un cas du myosis auquel succède la mydriase, dans un autre du myosis avec aréflexie pupillaire, dans un autre cas enfin de l'inégalité pupillaire. La mydriase est donc aussi fréquente que le myosis ; peut-être le myosis se voit-il surtout dans les urémies convulsives des azotémiques ». De même, Vedel et Puech, qui ont consacré une substantielle présentation sur les rapports de l'urémie et du myosis (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Montpellier, 3 juin 1927, p. 335), notent son inconstance dans l'urémie et sa fréquence dans l'hémorragie et le ramollissement cérébral chez les sujets âgés et scléreux. Il nous a semblé aussi que le myosis se rencontre de préférence chez les hypertendus albuminuriques entrant à l'hôpital pour des accidents surtout cérébraux et que conditionne non pas l'urémie mais l'hypertension, encore qu'ils soient le plus souvent confondus à tort avec des accidents d'urémie nerveuse.

D'autre part, la mydriase se rencontre souvent chez les malades qui font de l'urémie nerveuse mécanique — au sens de Volhard — c'est-à-dire chez ceux dont

la tension rachidienne est élevée et que soulage la PL. Bref, *la mydriase urémique est parfois une mydriase d'hypertension intracrânienne*. Dans notre cas il ne nous a pas été donné de vérifier notre hypothèse, car la PL était rendue impossible par l'aggression chirurgicale au moment où existait la mydriase : l'existence d'une hypertension intracrânienne paraît improbable *a priori* et ici la mydriase serait peut-être à rapprocher de cette sorte de paresse généralisée de toute la réflexivité : tendineuse, cutanée et pupillaire.

4° Mais le symptôme que présentait notre malade qui nous a paru le plus intéressant à cause de sa rareté et des communications dont il vient d'être l'objet de la part de Merklen et Gounelle, de Gillet dans sa thèse inspirée par Thiers, est la constatation d'un *signe de Chvostek* dont nous avons pu suivre l'évolution à partir du moment où, en dépit de l'hyporéflexivité tendineuse, nous avons eu l'idée de le rechercher. Il a présenté d'ailleurs des caractères bien particuliers :

Il a existé en dehors de tout signe de tétanie que nous avons cherché minutieusement à plusieurs reprises et sans succès. Cependant la pose d'un lien constricteur sur le bras a toujours provoqué chez la malade des fourmillements plus violents que d'habitude; mais à ce moment la main ne présentait aucune attitude spéciale et on ne notait aucune hyperréflexivité tendineuse localisée du bras comprimé; bien plus, la réflexivité tendineuse était abolie quand nous l'avons constaté pour la première fois.

Comme celle de la mydriase son évolution a été calquée sur la marche générale de l'intoxication urémi-

que : nous avons noté le signe de Chvostek au début et à la fin de la maladie, alors que nous l'avons vu disparaître dans cette période intermédiaire où l'état clinique avait paru s'améliorer et légitimer quelques espoirs de guérison.

Il a été absolument indépendant de la RA. Nous l'avons constaté pour la première fois alors que la malade était en pleine acidose avec une RA de 42,9. Nous l'avons retrouvé sans changement alors que les injections intraveineuses de bicarbonate de soude avaient mis la malade en alcalose, avec une réserve alcaline de 72,9. Enfin nous l'avons noté une dernière fois comme signe préagonique, alors que la RA du LCR était de 45,8.

Il a été de même indépendant des variations du Cl sanguin, puisqu'il existait aussi bien lorsque les dosages montraient une rétention avec chloropénie plasmatique et hyperchlorie globulaire, que au moment où la malade était mourante avec une chloropénie sanguine plasmatique et globulaire coexistant il est vrai avec un Cl cérébral sensiblement augmenté.

Nos constatations concordent entièrement avec celles faites par Merklen et son élève Gounelle ; *au cours de l'urémie le signe de Chvostek apparaît en dehors de l'hypertension chez les « azotémiques » dont le Cl sanguin n'est pas augmenté (1), dont la RA est habituellement basse ; c'est de plus un symptôme qui a l'intérêt d'annoncer l'issue fatale* et il est particulièrement utile de rappeler au clinicien que l'on ne

(1) Mais il ne faut pas oublier que hypochlorémie ne signifie pas hypochlorie tissulaire.

connaît pas encore d'observations d'urémiques ayant présenté soit des soubresauts tendineux soit des signes tétaniques qui aient évolué vers la guérison. Toutefois, le fait que, chez notre malade, le signe de Chvostek ait pu disparaître, passagèrement il est vrai, autorise l'espoir de noter un tel symptôme au cours d'une azotémie aiguë à évolution favorable.

Notre observation n'apporte malheureusement aucune donnée nouvelle qui permette d'éclairer la pathogénie du signe de Chvostek au cours des urémies. Cependant on doit souligner certains faits négatifs.

En ce qui concerne la pathogénie humorale de ce signe, on peut affirmer que, dans notre cas du moins, le signe de Chvostek n'était lié aux variations ni du Cl ni de la RA ni de l'urée. Nous n'insisterons pas sur le rôle possible du déséquilibre chloré : on peut l'éliminer probablement puisque notre malade s'est trouvée successivement en rétention et en chloropénie sanguine. En ce qui concerne le rôle de l'acidose, toutes les observations publiées jusqu'ici, comme le fait remarquer Gounelle, s'étaient accompagnées d'acidose extrême : *la nôtre offre l'intérêt d'être la première où la succession d'une phase d'acidose et d'une phase d'alcalose se soit montrée sans influence sur le signe de Chvostek*. Quant à la rétention uréique comment lui faire jouer un rôle pathogénique direct puisque à une rétention permanente et progressive s'oppose un signe de Chvostek intermittent ? De même il ne nous paraît pas qu'il faille incriminer la rétention de l'indoxyle, dont Thiers a contribué à démontrer l'absence de valeur dans la pathogénie des symptômes nerveux de l'urémie. Nous ne pouvons

que regretter de n'avoir pas pu doser le Cl sanguin : encore faut-il ne pas oublier que les techniques actuellement utilisées par les chimistes gardent une imprécision qui ne permet pas de se fier aux chiffres fournis par leur dosage, et cette lacune n'est au fond qu'apparente.

Si maintenant nous nous tournons vers la clinique pour lui demander une pathogénie satisfaisante nous nous heurtons à des résultats négatifs : il ne s'agit pas d'un phénomène d'ordre méningé puisque le LCR prélevé le jour de la mort était normal ⁽¹⁾. On ne peut pas incriminer une lésion cérébrale grossière, puisque l'autopsie a montré leur absence ; il est vrai que le mauvais état de conservation du cadavre empêchait d'étudier toute lésion fine. Nous n'avons pas pu rechercher une lésion parathyroïdienne, comme le recommande Gounelle, du fait de la putréfaction.

D'ailleurs, dans notre cas, la constatation d'un signe de Chvostek apparaissant en dehors de tout autre symptôme nous autorise-t-elle à affirmer la tétanie ? Il y a quelques mois seulement une telle question aurait pu paraître parfaitement oiseuse : tous les auteurs s'entendaient sur la valeur pathognomonique de ce signe. Actuellement il n'en est malheureusement plus de même ; Pavel, Claudian et Corteano viennent en effet de montrer dans un article récent que le signe de Chvostek peut être positif dans 18 % des cas environ chez les sujets entre 20 et 30 ans (comme notre malade), ne présentant aucun signe de tétanie et que « employer le phénomène du facial pour

(1) Albumine 0.30 ; 11 élément à la cellule de Nageotte.

le diagnostic de la tétanie apparaît du point de vue pathogénique, tout comme du point de vue clinique, une erreur » ; ces auteurs admettent de plus, en se basant sur les recherches de Turpin et de Draganesco, que le signe de Chvostek est symptomatique « d'un léger trouble de l'équilibre acidobasique dans le sens de l'alcalose », ce que du reste les observations de Merklen, de Gounelle et les nôtres montrent être inexact, chez les urémiques du moins.

Bref, actuellement il paraît extrêmement difficile de préciser la valeur d'un signe de Chvostek apparaissant à l'état isolé chez un malade adulte ne présentant pas par ailleurs les signes classiques et les stigmates humoraux de la tétanie et son apparition chez un urémique n'est pas faite pour éclaircir le problème.

B. Evolution de l'urée, de l'indoxyle et du Cl

Notre malade a succombé à une hépatonéphrite toxique à marche lentement progressive, parce que probablement retardée par les tentatives thérapeutiques. Elle nous a permis de préciser certains points qui nous paraissent intéressants à souligner ici.

Nous n'insisterons pas sur l'augmentation de l'urée sanguine ; d'abord progressive, elle s'est stabilisée en plateau autour de 7 gr., malgré le rétablissement de la diurèse. Il s'agit là d'un chiffre considérable si on songe que notre malade avait une alimentation réduite et surtout à base d'hydrates de carbone : lactose, fruit, purée et très peu de lait (qu'elle vomis-

sait). Aussi doit-on se demander si cette urée n'avait une origine endogène et en particulier si une partie ne provenait pas des masses musculaires qui ont présenté cette fonte si intense sur laquelle nous avons déjà insisté.

La malade présentait en outre une rétention importante d'*indoxyle*, comme l'ont montré nos dosages faits à plusieurs reprises. On trouvera dans la thèse de Krauthammer, inspirée par Thiers, tous les renseignements au sujet de la valeur clinique de la rétention de ce corps dans les néphrites. Les auteurs allemands ont montré que l'*indoxyle* est retenu dans le sang soit au cours des néphrites chroniques soit au cours des anuries, alors qu'il n'est retenu qu'exceptionnellement dans les néphrites aiguës. Notre observation rentre dans le cadre des indoxylémies des anuries toxiques et elle n'a rien que de très banal à ce point de vue. Mais elle a l'intérêt de confirmer la nécessité sur laquelle avait insisté Thiers dans la thèse de Krauthammer et contestée par Rathery et Sigwald (*C.R.S.B.*, 19 juillet 1930, tome 104, p. 1227) de comparer l'indoxylurie et l'indoxylémie. En effet nous avons vu baisser à un moment donné le taux de l'indoxylémie ; or à cette période nous avons noté une diminution considérable de l'indoxylurie : alors que dans les périodes précédentes et dans la suite 0 cc. 50 de défécât trichloracétique des urines donnait une réaction de Jolles encore positive, il fallait à ce moment partir de 4 cc. de ce même défécât pour pouvoir mettre en évidence la présence d'*indoxyle* dans les urines. A signaler enfin que dans le LCR retiré le jour même de la mort, la réaction de Jolles était nettement

positive avec 2 cc. 5 de défécât trichloracétique, preuve que dans notre cas il y avait eu passage de l'indoxyle à travers les méninges, fait relativement exceptionnel à en croire les auteurs allemands.

Enfin nous avons pu étudier tout particulièrement *l'évolution du Cl sanguin* et notre observation offre l'intérêt d'être le premier cas d'anurie toxique suivie complètement à ce point de vue. En effet, dans le cas publié par Turpin, Laurent et Guillaumin (étude clinique et physicochimique d'un cas d'anurie mercurielle traitée par la décapsulation rénale unilatérale, guérison, *Presse Médicale*, 13 février 1929, p. 201), les auteurs ont malheureusement négligé l'étude du Cl globulaire.

Les dosages que nous avons pratiqués montrent que l'affection a évolué en trois stades :

1° *Un stade de fausse hypochlorémie par acidose.*

Avant toute thérapeutique médicale (sauf une injection de sérum glucosé hypertonique) et le lendemain de l'intervention chirurgicale, on note une acidose intense : RA=27,5, et une hypochlorémie sanguine relativement peu marquée : le Cl plasmatique est de 3,1 (au lieu de 3,5) et le Cl globulaire de 1,78, chiffre qui répond aux limites inférieures de la normale. Mais cette relative hypochlorémie est trompeuse, elle signifie en réalité rétention chlorée malgré l'absence d'hyperchlorie globulaire : elle s'explique par ce fait que sous l'influence de l'acidose extrême, le Cl du plasma et même celui des globules rouges est chassé dans les tissus ; l'évolution ultérieure montre le bien-fondé de cette hypothèse puisque dès que le RA re-

monte à un taux normal sous l'influence des injections de bicarbonate de soude et malgré l'absence de toute rechloruration, on voit aussitôt le sang présenter les stigmates de la rétention chlorée banale.

2° Un stade de rétention chlorée intense avec hyperchlorie globulaire marquée, très forte hypochlorémie plasmatique et une réserve alcaline à valeur variable influencée par la thérapeutique.

A la deuxième prise de sang il existe une hyperchlorie globulaire extrêmement intense et rarement réalisée (2,6 au lieu de 1,8), avec une hypochlorémie plasmatique très fortement abaissée à 2,7, coïncidant avec une RA normale à 56,5, autrement dit la disparition de l'acidose semble avoir permis au Cl chassé dans les tissus de revenir dans le sang pour se fixer sur les hématies : ainsi se trouve réalisé cet état que Thiers a montré être le plus fréquent dans les rétentions chlorées et qu'il a proposé de nommer « rétention chlorée avec hypochlorémie plasmatique et hyperchlorie globulaire ». A la troisième prise de sang l'acidose a réapparu avec une RA de 42,9. Aussitôt on retrouve la chasse du Cl vers les tissus : le Cl plasmatique restant pratiquement invariable (2,69 au lieu de 2,7), le Cl globulaire tombe du chiffre élevé de 2,6 à celui sensiblement normal de 1,761 : autrement dit l'effet thérapeutique du bicarbonate de Na n'a été que passager et l'équilibre chloré est à peu près celui que présentait la malade avant la thérapeutique.

A la quatrième prise de sang, le traitement bicarbonaté a remonté la RA et même la thérapeutique a dépassé son but : la malade est en pleine alcalose. Par

suite d'un accident de centrifugeuse, il nous a été malheureusement impossible de doser le Cl sanguin : lacune regrettable et que nous déplorons vivement.

3° Un stade terminal d'acidose, d'hypochlorémie plasmatique, globulaire et rachidienne avec une dissociation du Cl des parenchymes.

A la cinquième prise de sang, la seule modification par rapport à la troisième est que l'acidose ne s'étant pas reproduite ($RA=53,6$) ⁽¹⁾, le Cl plasmatique a encore diminué : de 2 gr. 69 il passe à 2 gr. 48 ; le Cl globulaire tombe au-dessous de la normale. Bref il semble que se trouve réalisé le syndrome chloropénique de Blum : forte azotémie (7 gr. 04), RA normale ou élevée (53,6), hypochlorémie plasmatique et globulaire comportant une thérapeutique réchlorurante comme conséquence. Nous n'avons pas admis ce diagnostic, nous verrons ultérieurement pourquoi. Les dosages du Cl tissulaire devaient d'ailleurs vérifier combien nous avons eu raison : nous avons en effet noté une rétention chlorée cérébrale (1,60 au lieu de 1,49) et musculaire ($Cl=0,78$ au lieu de 0,63) et une hypochlorie hépatique ($Cl=0,83$ au lieu de 1,24), hypochlorie hépatique importante qui s'explique probablement par ce fait que le foie étant normalement gorgé de sang les variations de ce que nous appelons le Cl hépatique dépendent à la fois de celles du Cl sanguin intrahépatique (très fortement diminué dans

(1) Mais elle était réapparue au moins le jour de la mort, puisque quelques heures avant l'exitus une PL montrait une RA basse à 45,8. Cette constatation ne modifie pas d'ailleurs notre raisonnement.

notre cas) et du Cl parenchymateux lui-même (dont il est impossible de caractériser la valeur).

Il nous paraît intéressant de pouvoir comparer l'évolution du Cl dans cette observation avec celle que l'on a noté dans des cas à peu près semblables : lésions rénales graves avec anurie ou oligurie évoluant rapidement vers la mort. Le nombre de cas publiés est encore restreint et nous ne connaissons que les observations de Turpin, Laurent et Guillaumin, de Thiers (hyperchlorie cérébrale à forme délirante et myoclonique au cours d'une chloropénie sanguine hépatique et musculaire avec azotémie ; *C.R.S.B.*, 1930, tome 103, p. 266), de Van Caulaert, Manguio et Stricker (modification de la composition minérale du sang, des humeurs et des tissus après ligature double des uretères chez le chien ; *C.R.S.B.*, 1930, tome 104, p. 1325).

La très belle observation de Turpin, Laurent et Guillaumin n'est malheureusement pas complète : ces auteurs ont négligé de pratiquer des dosages du Cl globulaire que nous savons actuellement indispensables, mais ils ont cependant obtenu des résultats qui restent utilisables. Ils ont constaté essentiellement une acidose intense et progressive avec une RA qui est descendue jusqu'à 26 pour remonter très rapidement à la normale quand la malade guérit. D'autre part, il a existé une hypochlorémie plasmatique importante et ces auteurs admettent qu'il s'agit bien là d'une hypochlorémie vraie : « nous avons constaté le 20 août que cette hypochlorémie ne s'accompagnait pas d'une surcharge globulaire en Cl ; à cette date

en effet on note : taux des chlorures plasmatiques 3,72 (en NaCl), NaCl du sang total: 3,12, pourcentage du volume des globules sanguins 36 %, donc hypochlorémie initiale qui s'accroît encore lorsque disparaît la rétention aqueuse et que s'atténue l'imperméabilité relative du NaCl » ; et plus loin ces auteurs se demandent s'il ne s'est pas agi d'une azotémie par manque de sel. Malheureusement leur observation n'est pas convaincante. Le jour en effet où ils ont pratiqué cet unique dosage de Cl globulaire, la RA avait atteint le chiffre particulièrement bas de 26,0 ; il pouvait s'agir par conséquent d'une fausse hypochlorémie par acidose. Dans l'observation de Thiers, où la malade présentait une compression urétérale cancéreuse, l'auteur a d'abord constaté de l'acidose (RA=41) avec rétention chlorée (Cl plasm.= 3.175, CL globul.=3.064), puis une RA dans les limites de la normale (RA=65,3 puis 58,4) et une hypochlorémie sanguine apparente (Cl pl.=3.159 puis 2.343, Cl glob.=0.942 puis 1.661). Or les dosages tissulaires devaient montrer une rétention chlorée cérébrale importante (Cl=2,06), contrastant avec une hypochlorie bicipitale (Cl=0,42) et hépatique (Cl=0,72). Dans les expériences de Van Caulaert, cet auteur note une diminution progressive du Cl plasmatique, de l'acidose et une rétention chlorée musculaire, montrant que le Cl plasmatique est diminué non pas parce que les vomissements l'éliminent, mais parce qu'il se fixe sur les tissus — c'est-à-dire à cause d'une modification de sa répartition dans l'organisme.

En somme, il devient actuellement possible de schématiser de la façon suivante l'attitude du Cl au cours des urémies aiguës à marche rapide, liées à une lésion destructive des reins : azotémie et acidose progressive. Sous l'influence de l'acidose le Cl sanguin va être chassé dans les tissus : on a d'abord une hypochlorémie plasmatique avec augmentation du Cl globulaire, puis un faux aspect de la chloropénie parce que le Cl globulaire fuit à son tour les hématies pour aller se fixer dans les parenchymes ; quant au Cl tissulaire il réalise probablement un des états suivants :

Ou bien on notera une hyperchlorie parenchymateuse généralisée : le fait n'a pas encore été publié, mais il paraît probable à en juger par ce que l'on sait du moins dans les autres urémies.

Ou bien on note une dissociation chlorée parenchymateuse qui n'est, suivant l'expression de Thiers, « qu'une rétention camouflée » hyperchlorie cérébrale et musculaire avec hypochlorie hépatique dans notre cas, hyperchlorie cérébrale avec hypochlorie musculaire et hépatique dans le cas de Thiers.

Ou bien on découvre une chloropénie parenchymateuse globale. A la fin de leur communication, Van Caulaert et ses collaborateurs, écrivent : « Nous verrons dans une prochaine communication que les vomissements ou la diarrhée compliquent nos résultats, car il se fait alors une perte de Cl et au lieu d'une chloropénie tissulaire il se produit une chloropénie ».

C. Traitement

Le traitement que nous avons institué a été un traitement médico-chirurgical : certes la guérison n'a pas couronné nos efforts mais nous avons cependant obtenu une survie particulièrement remarquable : notre malade a vécu un mois avec un taux d'urée sanguine supérieure à 3 grammes et ayant atteint rapidement 7 grammes ; bien plus, il s'est agi d'une « azotémie » à peu près latente cliniquement et nous avons eu l'impression — certes indémontrable — que la mort avait été plutôt le fait des complications hémorragiques et surtout gangreneuses que de l'imperméabilité rénale vraie.

Au point de vue chirurgical, MM. Trillat et Michon ont pratiqué, sous anesthésie générale, une décapsulation bilatérale — opération qui s'est avérée facile, rapide et peu choquante. Bien plus elle paraît avoir été efficace puisque la diurèse s'est rétablie. Mais ce résultat n'a été que partiel : si les reins avaient récupéré en partie leur pouvoir d'éliminer l'eau, ils avaient malheureusement perdu celui de concentrer les molécules toxiques : c'est ainsi que avec une urée sanguine de 7 gr. la malade éliminait des urines contenant 10 gr. d'urée 0/00. Le rein se comportait comme un filtre capable de retenir l'albumine du plasma (l'albuminurie était en effet inférieure à 1 gr.), mais il n'avait pas récupéré ses fonctions glandulaires, c'est-à-dire son pouvoir de concentration, puisque la substance la plus diffusible de l'organisme — à savoir l'urée —

se retrouvait à des taux sensiblement égaux dans le sang et dans les urines. Ainsi se trouve vérifiée l'opinion que Gayet exprime dans la thèse de Le Renard (La décapsulation du rein, traitement symptomatique des oliguries graves et de l'anurie. *Th.*, Lyon, 1925-1926, n° 62.) sur la décapsulation dans les anuries par intoxication exogène : « D'une façon générale toutes les tentatives d'intervention contre l'anurie toxique se résument dans le tableau suivant: Le malade en anurie depuis trois ou quatre jours est porté sur la table d'opération et on lui fait une décapsulation du rein, le plus souvent unilatérale. Le soir-même ou le lendemain, l'urine réapparaît en faible quantité puis augmente peu à peu et alors que la sécrétion urinaire laisse, par son amélioration quotidienne, place à l'espoir d'une guérison, le malade meurt. » Il meurt, croyons-nous, parce que cette diurèse est une diurèse trompeuse — une diurèse aqueuse et non moléculaire qui ne peut pas débarrasser le malade de ses déchets toxiques : or c'est le fait d'un traitement médical d'essayer de lutter contre cet empoisonnement progressif.

La thérapeutique médicale sera donc antitoxique. Mais que faire? Nous avons soumis notre malade à un régime riche en hydrate de carbone : cependant son urée a progressivement augmenté — parce que, croyons-nous, elle était d'origine endogène et liée à une désintégration parenchymateuse. Nous avons pratiqué des dosages de Cl sanguin, prêts à rechlorurer notre malade si se manifestait une chloropénie qui ne s'est pas produite. Nous avons suivi sa R.A. et

praticué des injections intraveineuses de bicarbonate de soude chaque fois que nous avons constaté de l'acidose — sauf au stade ultime de l'affection où la partie était évidemment désespérée. Mais surtout nous avons essayé un traitement par des transfusions de sang qui ont eu un effet remarquable sur la diurèse et l'état général, mais sont restées entièrement inefficaces sur l'anémie et le syndrome hémorragipare (ou du moins n'ont eu sur ce dernier qu'une action tardive). A ce point de vue nous croyons que la transfusion (qui a été surtout essayée dans les néphrites chimiques azotémiques avec anémie) doit entrer dans les méthodes de traitement des azotémies aiguës : l'aspect de la malade a nettement changé dans un sens favorable après chaque transfusion. Toutefois les signes objectifs ont peu varié et ici encore nous avons eu surtout une impression clinique.

En somme, nous tirerons de cette observation malheureuse ces conclusions thérapeutiques : *la décapsulation doit être systématiquement essayée dans ces anuries toxiques, car elle paraît peu dangereuse. Mais, dans la phase postopératoire, il ne faut pas abandonner le malade à lui-même ; on doit s'essayer, dans la limite du possible, à compenser les troubles chimiques grossiers que nos insuffisants moyens d'analyse arrivent à déceler : l'acidose par des injections de bicarbonate de soude, la chloropénie par des injections rechlorurantes. De plus, les transfusions de sang paraissent jouer un rôle efficace dans cette lutte antitoxique.*

Conclusions

I. — L'apiol peut, dans certains cas, donner lieu à des intoxications sévères ou bénignes, malgré que l'ancien Codex considérait ce corps comme dépourvu de toxicité.

II. — L'intoxication par l'apiol se manifeste tantôt sous une forme bénigne: forme hématurique, forme avec ictère et éruption urticarienne; tantôt sous une forme maligne, qui évolue comme un ictère grave.

III. — Dans notre observation qui répond à la forme ictère grave avec manifestations rénales prédominantes, la note hépatique a été fournie par un ictère très passager et, à notre avis, par une hyperglycémie (2 gr. 40) sans glycosurie. Celle-ci nous a semblé avoir joué un rôle dans la pathogénie des phénomènes gangréneux buccaux apparus au stade ultime de la maladie. L'atteinte rénale s'est manifestée par une anurie dont l'évolution a été remarquablement influencée par une décapsulation bilatérale, des transfusions de sang, et à un moindre degré par des injections de bicarbonate de soude.

IV. — Au cours de cette hépatonéphrite nous avons constaté l'existence de phénomènes nerveux atypi-

ques: mydriase ayant évolué parallèlement aux phénomènes urémiques, abolition des réflexes tendineux et surtout un signe de Chvostek indépendant des variations de la réserve alcaline qui a cédé spontanément pour réapparaître quelques heures avant la mort.

V. — Au point de vue biochimique nous avons constaté une azotémie progressive avec acidose et une indoxylémie qui a paru nettement influencée par les variations de l'indoxylurie.

En ce qui concerne le Cl sanguin, il y eut d'abord une fausse hypochlorémie plasmatique et globulaire par acidose, puis retour à une rétention chlorée du type habituel (hypochlorémie plasmatique et hyperchlorie globulaire) et enfin une hypochlorémie plasmatique et globulaire. Les dosages du Cl tissulaire ont montré une dissociation chlorée parenchymateuse avec un Cl cérébral et un Cl musculaire augmentés, un Cl hépatique fortement diminué.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	P. SAVY.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 27 Novembre 1930

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

(Nos références se rapportent exclusivement
à l'apiol.)

BRENOT. — Intoxication par l'apiol (*Bourgogne Médicale*, tome 21, n° 7, 15 juillet 1913, anal. in *Presse médicale*, 24 septembre 1913, n° 78, p. 783). Le même cas paraît avoir été rapporté par l'auteur une seconde fois: Intoxication mortelle par l'apiol (*Bourgogne médicale*, tome 23, n° 3, 15 août 1919 et anal. in *Presse médicale*, 10 janvier 1920, n° 3, p. 29, in *Schweitz. Apoth. Zeitung*, 1913, tome 52, p. 6, et in *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1914, tome 9, p. 573).

BRISSEMORET. — Hématuries provoquées par l'apiïne (Soc. thérapeutique, 27 juin 1906, in *Presse médicale*, 30 juin 1906, n° 52, p. 417).

CHEVALIER. — A propos de l'apiol (Soc. thérapeutique, 23 juin 1909, in *Presse médicale*, 30 juin 1909, p. 471, et in *Bulletin gén. therap.*, 1909, tome 158, p. 101).

Codex medicamentarius gallicus, 1908, art. apiol, p. 53, et son supplément de 1920.

- CROLAS et MOREAU. — *Pharmacie chimique*, p. 547, art. apiol.
- DORVAULT. — *Répertoire général de Pharmacie pratique*, 16^e édition, p. 402.
- DUPUY. — *Les glucosides*, p. 40.
- FRANÇOIS. — *Journal de Pharmacie*, Anvers, p. 198, 1896.
- GILDMEISTER et HOFFMANN. — *Les Huiles essentielles*, p. 666.
- GLATARD. — *Bulletin médical de l'Algérie*, in *Journal Méd. et Chirurgie pratique*, 1910, tome 81, 4^e série, art. 22995, p. 647, et in *Bull. Scienc. pharmacolog.*, 1918, tome 18.
- GOBLEY. — Art. apiol, in *Dictionnaire Dechambre*, tome 5, p. 673.
- KOBERT. — *Lehrbuch der Intoxikationen*, 1906, p. 527.
- LEWIN. — *Traité de Toxicologie*.
- LITZ et OUDIN. — Physiologie des principes constituants du persil (*Bull. Sciences pharmacolog.*, tome 16, p. 73).
- MANQUAT. — *Traité de thérapeutique*, 1913, tome 3, p. 583.
- MOURGUES. — *Recherches sur quelques principes immédiats du persil*, Paris, 1891.
- PATEIN, BRISSEMORET et CHEVALIER. — Rapport sur la suppression de l'apiol cristallisé du Codex (Soc. de therap., 22 décembre 1909, in *Bull. gén. Thérap.*, 1910, tome 159, p. 52).
- PIC et BONNAMOUR. — *Médicaments végétaux (Bibliothèque de thérapeutique)*, Baillières, 1923, p. 334.

- POUCHET. — *Précis de Pharmacologie*, p. 459, art. Emménagogues.
- RICHAUD. — *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie*, Masson, 1924, p. 188.
- RIMINI et DELITALA. — *Archivio de Farmacologia e therapeutica*, 1908, tome 14, p. 293.
- SPRINGER. — *Klinische Wochenschrift*, Berlin, 1859-1860, tome 6 (nous n'avons pas pu nous procurer cette référence).
- THOMS. — *Berichte d.d. Chem. Gesell.*, 1903, t. 36, p. 3451; *Über französisches Petersilienöl und einen darin entdeckten neuen Phenoläther*, ibid. 1908, t. 41, p. 2753.
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — Généralités sur l'apiol...	9
CHAPITRE II. — Etude clinique de l'intoxication par l'apiol	21
CHAPITRE III. — Etude de quelques points parti- culiers de notre observation.....	35
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57
